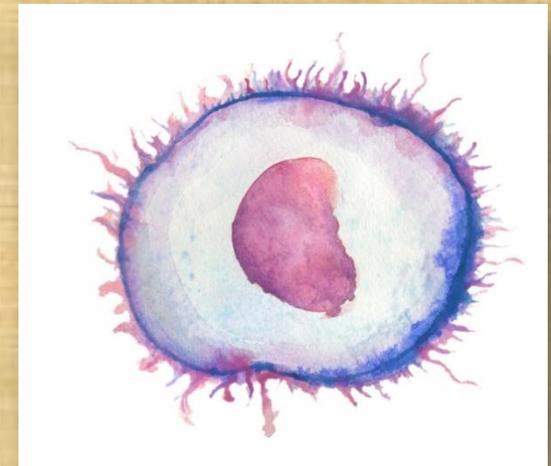


ФГБОУ ВО «Тюменский Государственный Медицинский Университет»
Минздрава России
Кафедра детских болезней лечебного факультета с курсом
аллергологии и иммунологии

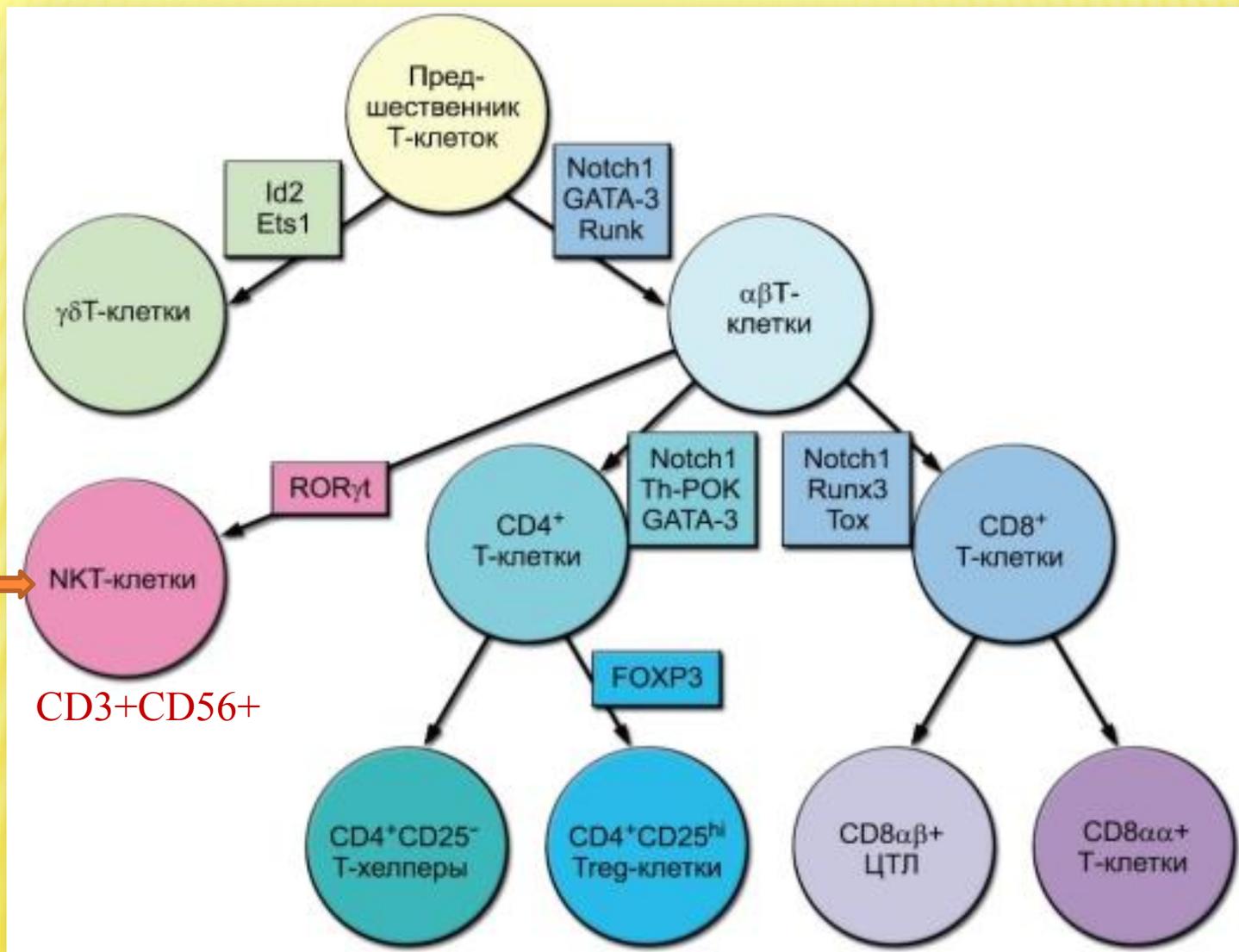
НКТ-КЛЕТКИ



Выполнила студентка 340 группы
Педиатрического факультета
Алиева Полина

Тюмень 2017

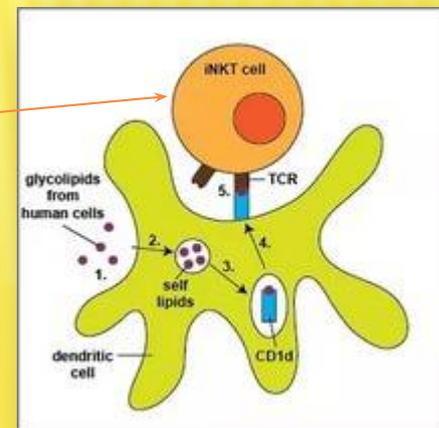
ЕСТЕСТВЕННЫЕ СУБПОПУЛЯЦИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ И ИХ ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫЕ ФАКТОРЫ



ХАРАКТЕРИСТИКА

- Естественные киллерные Т-клетки (НКТ-клетки) представляют собой особую субпопуляцию лимфоцитов, которая занимает промежуточное положение между клетками врождённого и адаптивного иммунитета. Это связано с тем, что эти клетки имеют черты как НК-, так и Т-лимфоцитов.
- НКТ-клетки (англ. Natural Killer T-cell) рассматривают как высококонсервативную неклассическую субпопуляцию Т-лимфоцитов, зависящую от CD1d — неклассической антигенпрезентирующей молекулы главного комплекса гистосовместимости класса I.

НКТ-клетка



-
- Цитотоксичность НКТ-клеток, так же как НК-клеток, опосредуется через рецепторы, кодируемые множественными зародышевыми генами. НКТ-лимфоциты относятся к уникальной популяции Т-клеток, которые экспрессируют одновременно TCR и лектиновые рецепторы С-типа, характерные для НК-клеток.
 - НКТ-клетки распознают гликолипидные антигены.
 - Считают, что НКТ-лимфоциты развиваются в тимусе из гемопоэтических предшественников и в процессе формирования их α - и β -цепей происходит инвариантная перегруппировка генов TCR ($V\alpha 24$ - $J\alpha 18$ у человека и $V\alpha 24$ - $J\alpha$ у мыши). Важную роль в их развитии играют стромальные клетки тимуса.

-
- Выявление НКТ-клеток возможно с использованием тетрамеров, которые сконструированы из молекул CD1d и α GalCer, выделенного из морских губок.
 - НКТ-клетки обнаруживаются в различных органах, включая тимус, селезенку, печень, костный мозг; их мало в лимфатических узлах и слизистой оболочке кишечника (единичные).
 - НКТ-клетки могут мигрировать в зону воспаления.
 - Содержание НК-, НКТ- и Т-клеток памяти повышено в печени, где их рассматривают как внутрипеченочные лимфоциты. У мышей больше 30% лимфоцитов в печени составляют НКТ-клетки. В других тканях они составляют 0,1-1,0% от общего числа лимфоцитов. У человека НКТ-клеток меньше, чем у мышей, и уровень их варьирует от индивида к индивиду. Так, в тимусе они составляют приблизительно 0,001% тимоцитов, а в печени — около 1% лимфоцитов.
 - Таким образом, помимо эффекторной, НКТ-лимфоциты выполняют важную иммунорегуляторную функцию во врожденном и адаптивном иммунном ответе.

РОЛЬ НКТ-КЛЕТОК

- При некоторых аутоиммунных процессах НКТ-клетки могут играть супрессорную роль. Введённые мышам гликолипиды подавляют развитие аутоиммунитета.
- НКТ-клетки участвуют в развитии аллергических процессов, в частности бронхиальной астмы.
- Помимо контроля аутоиммунных и аллергических реакций, НКТ-клетки участвуют в иммунологическом надзоре, вызывая при повышении функциональной активности отторжение опухолей.
- Велика их роль в противомикробной защите, особенно на ранних этапах развития инфекционного процесса.
- НКТ-клетки вовлекаются в различные воспалительные инфекционные процессы, особенно при вирусных поражениях печени.
- В целом, НКТ-клетки - это многофункциональная популяция лимфоцитов, таящая в себе ещё много научных загадок.

CD 25-низкоаффинная α -цепь рецептора ИЛ-2. Маркер регуляторных Т-клеток.

CD 95-мембранный рецептор для Fas-лиганда. Относится к суперсемейству рецепторов ФНО. Его характеризуют как рецептор смерти, содержащий в цитоплазматической части домен смерти. Играет важную роль в физиологии апоптоза.

CD 69- мембранный белок, гликопротеин, относится к лектинам С типа, является ранним маркёром пролиферации лимфоцитов. Играет роль в воспалении.

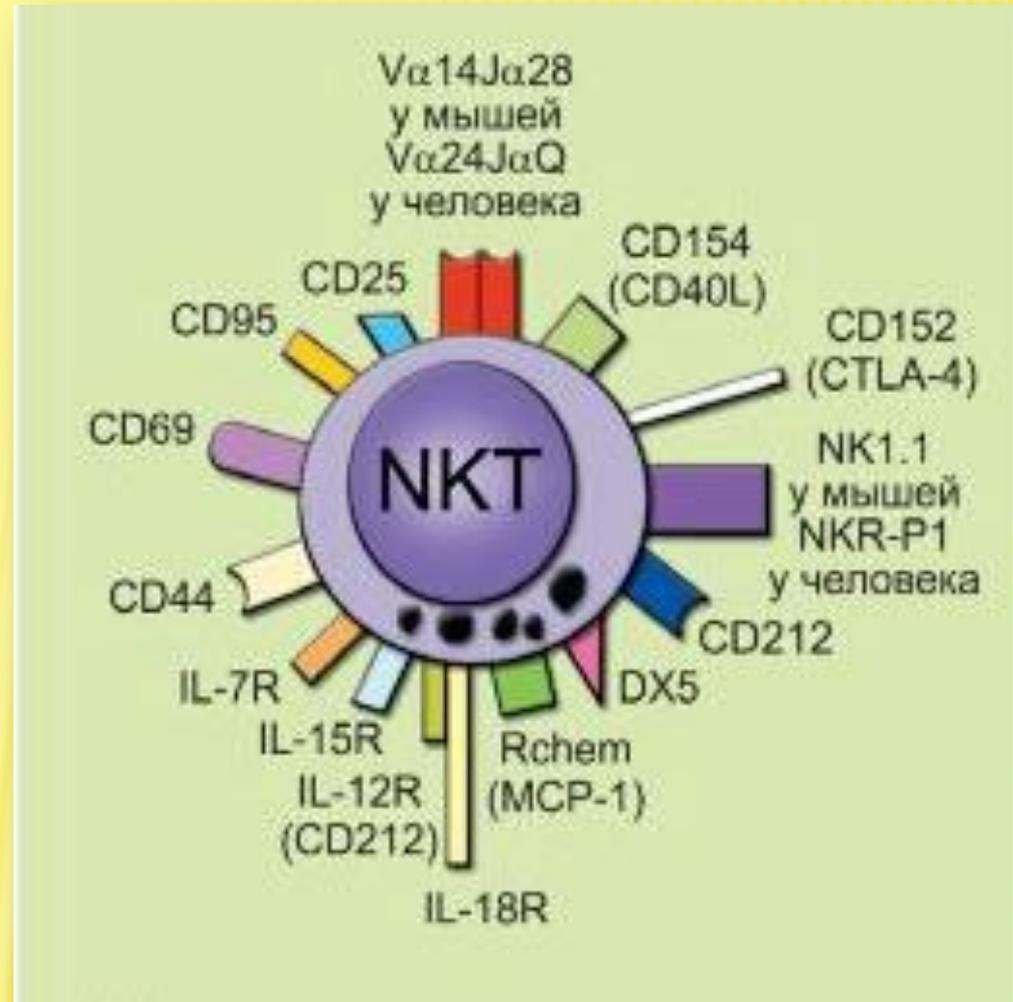
CD 44- интегральный клеточный гликопротеин, играющий важную роль в межклеточных взаимодействиях, клеточной адгезии и миграции.

CD 212-субъединица $\beta 1$ рецептора ИЛ-12. Принадлежит к суперсемейству рецепторов для цитокинов.

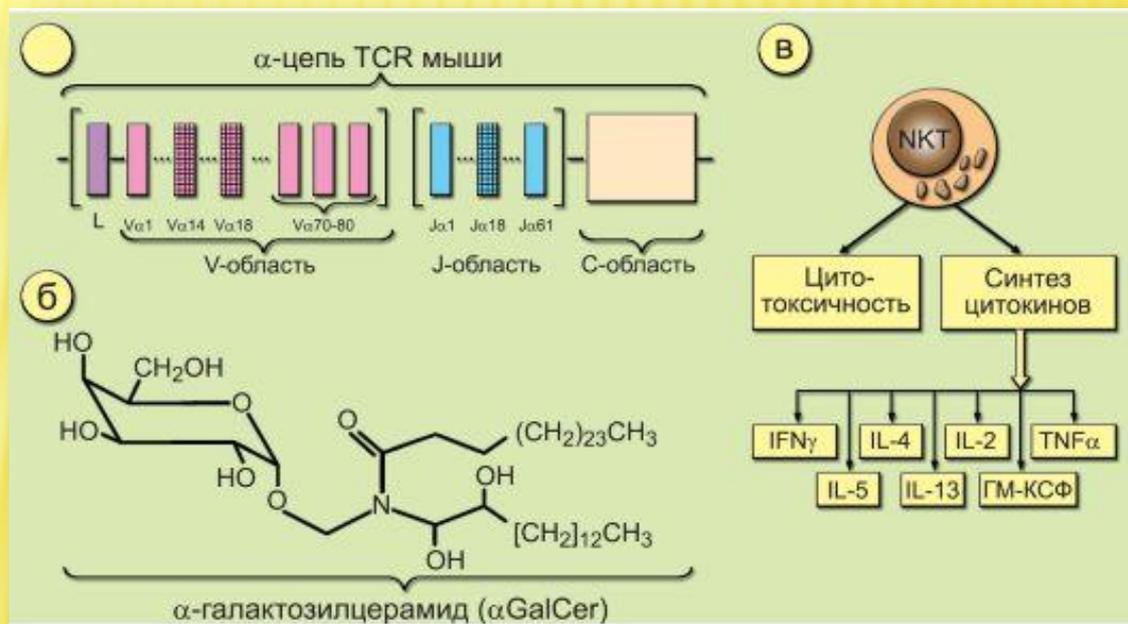
CD 152-гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4. Характеризуют как ингибиторный рецептор Т-клеток.

CD 154-член суперсемейства ФНО.

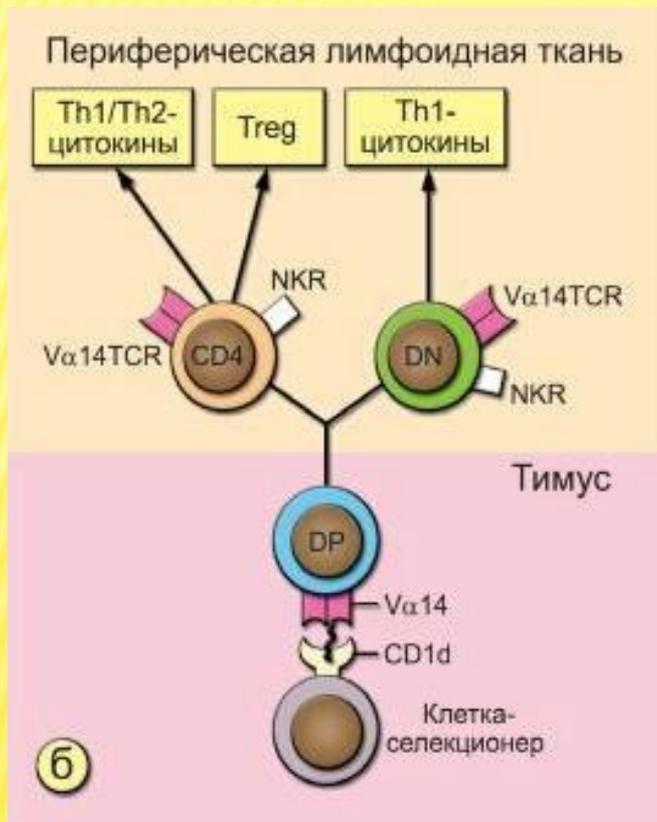
Взаимодействие CD 154+ Т-лимфоцитов с CD 40+ АПК –важнейший этап развития гуморального и клеточного иммунного ответа.



- Лиганд Val4 NKT клеток человека — гликосфинголипид α -галактозилцерамид (α GalCer), презентруемый молекулами CD1d, которые подобны MHC-I. Связывание TCR приводит к быстрой выработке провоспалительных цитокинов, влияющих на другие иммунные клетки, в том числе на NK-, T- и B-лимфоциты, ДК.



РАЗВИТИЕ НКТ-КЛЕТОК



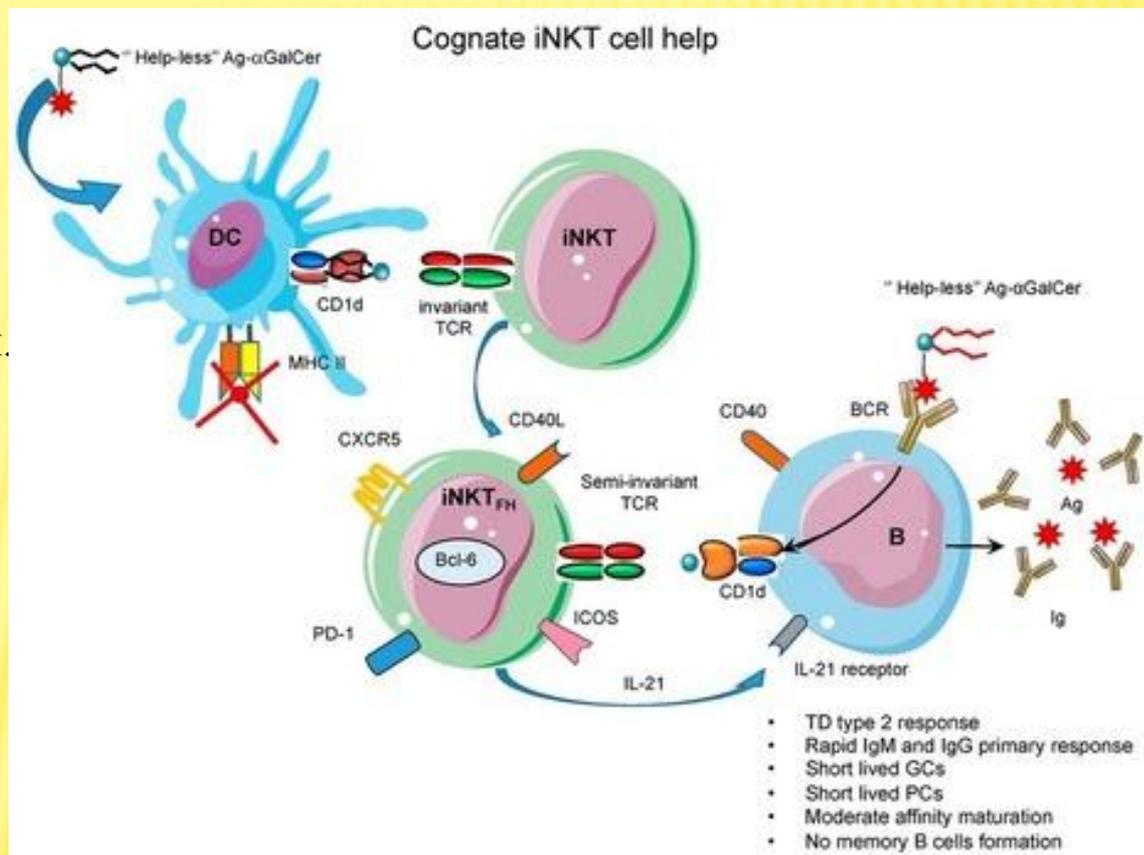
- Развитие НКТ-клеток является тимусзависимым процессом. Предполагают, что предшественниками НКТ-клеток являются $CD4^+CD8^+$ двойные позитивные тимоциты (DP). Встреча в тимусе предшественника НКТ-клеток, имеющего аффинный Val4 TCR-рецептор, с эндогенным лигандом, представленным молекулой CD1d клетки-селекционера, приводит к отбору таких клеток и их пролиферации. НКТ-клетки приобретают рецептор НК-клеток на периферии, где они становятся либо $CD4^+CD8^-$ (DN), либо $CD4^+CD8^+$. Между ними имеется различие в функциональной активности. $CD4^+$ НКТ-клетки синтезируют ТГ11/ГП2-цитокины, DN НКТ-клетки - Th1-цитокины.

ТИПЫ НКТ-КЛЕТОК

- Различают два типа НКТ-клеток: классические и неклассические . Первые имеют строго рестриктированный TCR, распознающий только гликолипиды, представленные молекулой CD1d. Репертуар неклассических НКТ-клеток значительно более разнообразен. Они могут различать не только гликолипиды, но и молекулы нелипидной природы, которые в 70% случаев представляются молекулами МНС I класса.

НКТ-ЛИМФОЦИТЫ

□ **Инвариантные естественные киллеры (*i*NKT)**, также известные как классические NKT-клетки, или NKT I типа - популяция Т-лимфоцитов, которые экспрессируют инвариантный **$\alpha\beta$ Т-клеточный рецептор** и определенные молекулы, общие с NK-клетками. Хотя *i*NKT редко встречаются в периферической крови, составляя всего 0.01-1% мононуклеарных клеток крови, они являются важными иммунорегулирующими элементами, производящими большие количества цитокинов, влияющих на все остальные клетки иммунной системы.



РАСПОЗНАВАНИЕ АНТИГЕНА

- ▣ *i*НКТ-клетки экспрессируют ограниченный репертуар молекул TCR (Т-клеточного рецептора), который у людей состоит из цепи Va24-Ja18 TCR α , сопряженной с V β 11 TCR β n. В отличие от традиционных Т-лимфоцитов, которые распознают антиген в комплексе с МНС, *i*НКТ распознают гликолипидные антигены, представляемые **неполиморфной МНС I-подобной молекулой cells, CD1d**. *i*НКТ часто характеризуются по распознаванию гликолипида α -галактозилцирамида (**α -GalCer**), агента, получаемого из морской губки, активирующего *i*НКТ-клетки и обладающего противоопухолевыми свойствами.

ИММУНОРЕГУЛИРУЮЩАЯ РОЛЬ

- Человеческие *i*NKT можно разделить на три функциональные популяции: **CD4+**, **CD8+** и **CD4- CD8- (DN)**. Исследования *In vitro* показывают, что CD4+ *i*NKT способны производить цитокины Th1- и Th2-типа и играют скорее иммунорегуляторную роль, в то время, как CD8+ и DN *i*NKT больше похожи на продукт Th1-ответа и имеют цитолитические способности. Цитокины и хемокины, которые производят *i*NKT, модулируют функции многих других клеток, включая NK-клетки, традиционные CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, В-лимфоциты и дендритные клетки.

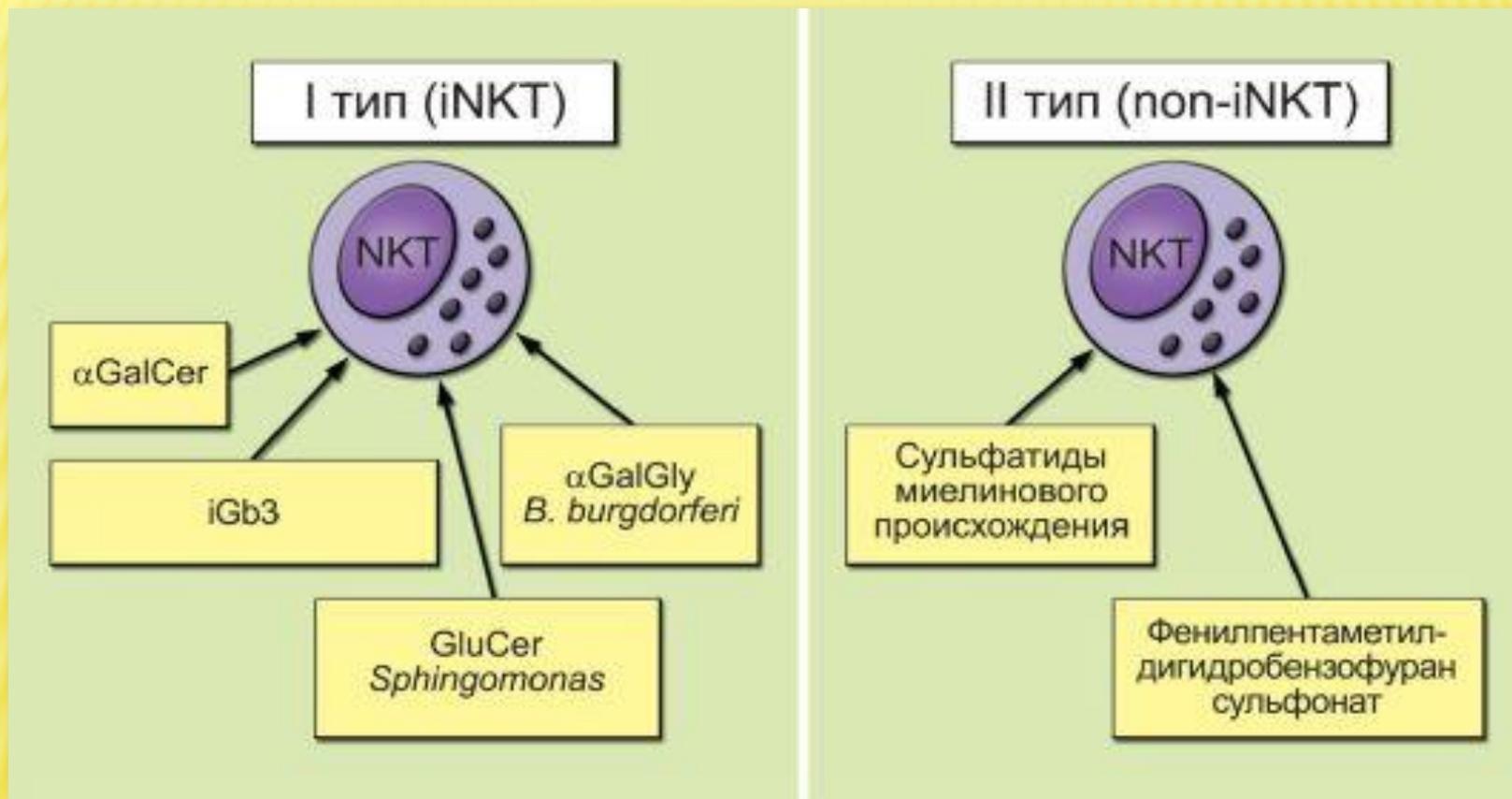
РОЛЬ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

- ▣ *i*NKT-клетки могут играть весомую роль при различных состояниях. Многофункциональный ответ этих клеток усиливает противомикробную и противоопухолевую активность и подавляет аутоиммунные реакции. Тем не менее, *i*NKT могут усугублять течение аллергических заболеваний.

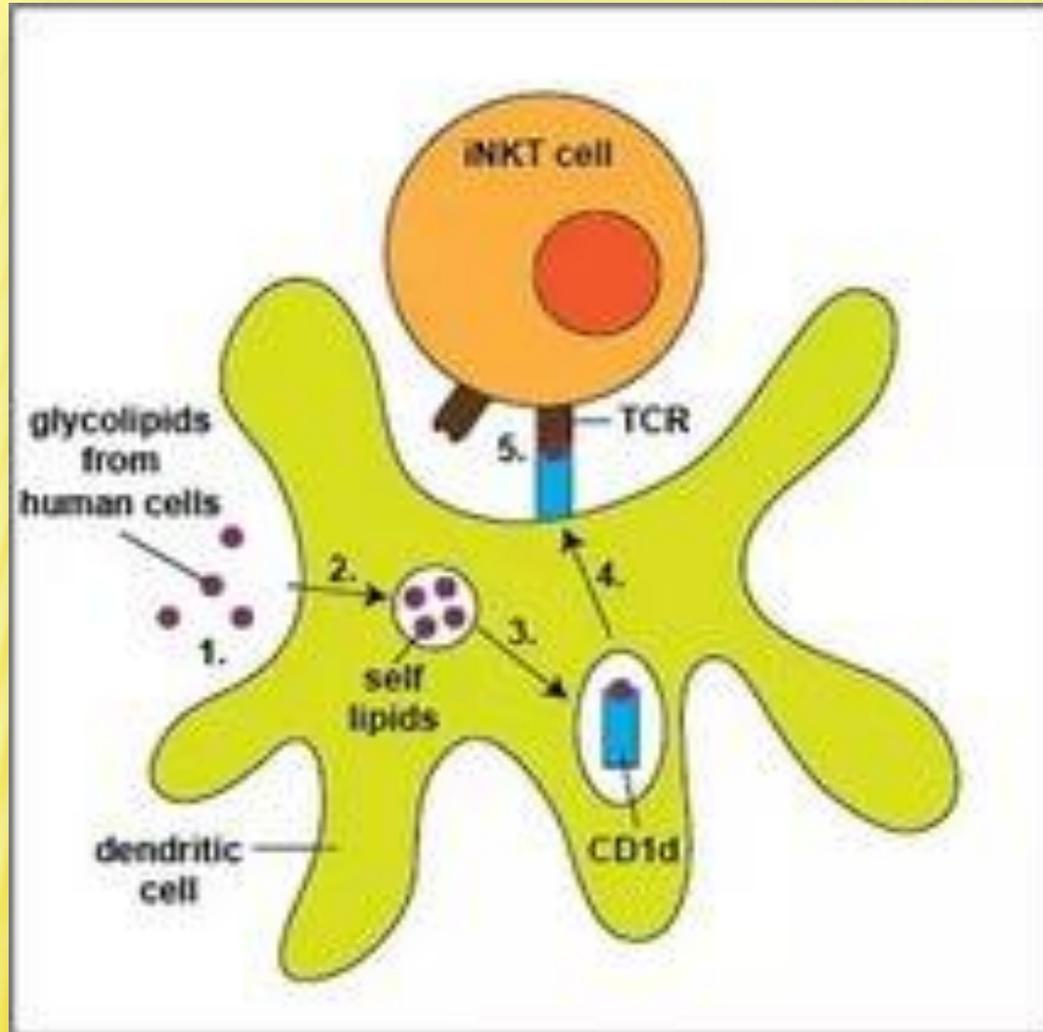
НЕИНВАРИАНТНЫЕ НКТ-КЛЕТКИ

- НКТ-клетки II типа преимущественно синтезируют IFN γ .
- Неклассические НКТ-клетки бывают чаще двойные негативные, но могут экспрес-сировать CD8. Как классические, так и неклассические НКТ-клетки экспрессируют маркёр НК-клеток - NK1.1 у мышей, NKR-P1 (CD166) -у человека. Развитие обоих типов НКТ-клеток является тимусзависимым.

АКТИВАТОРЫ НКТ-КЛЕТОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА КЛЕТОК

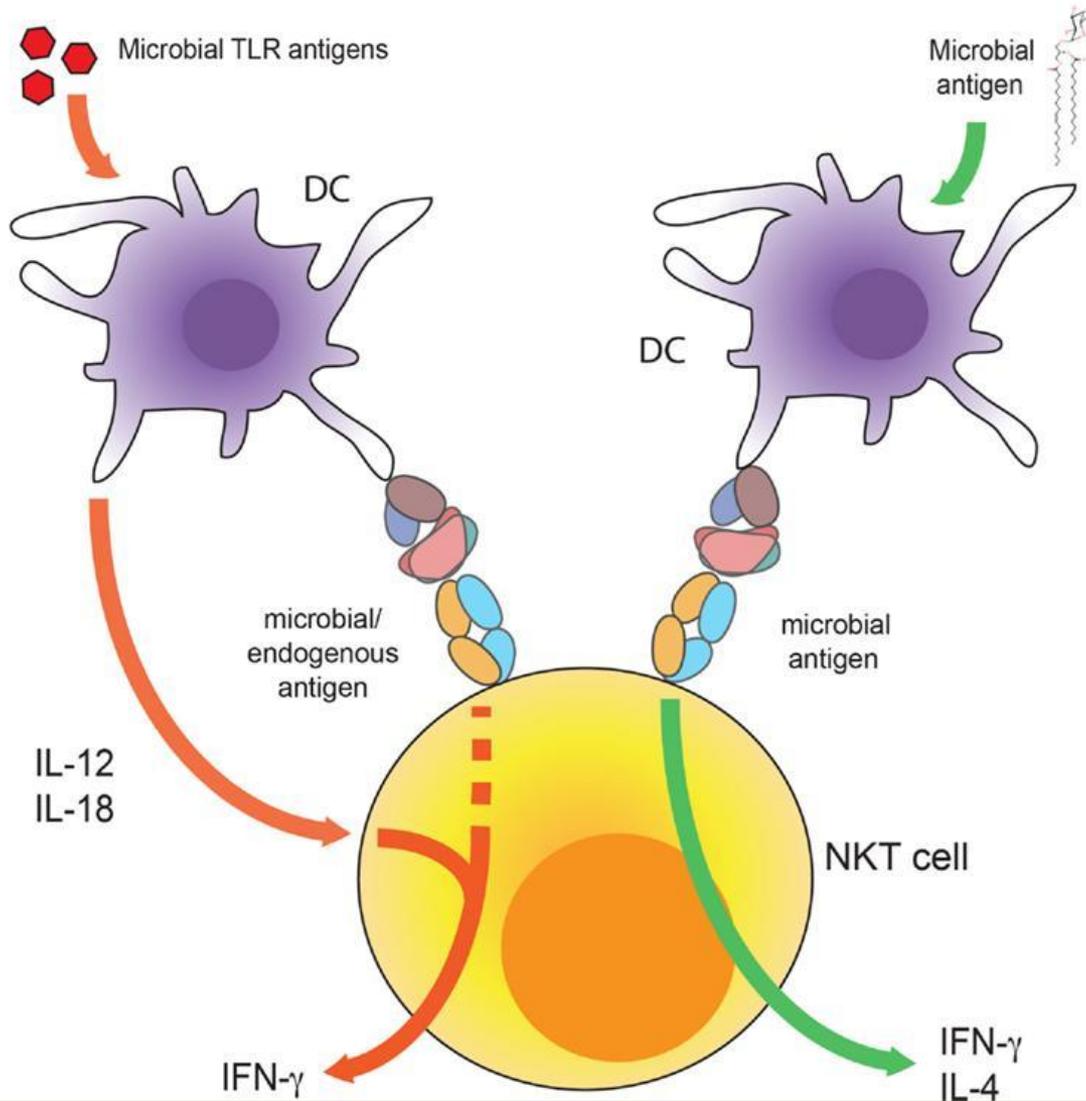


АКТИВАЦИЯ НКТ-КЛЕТОК



Indirect stimuli

Direct stimuli



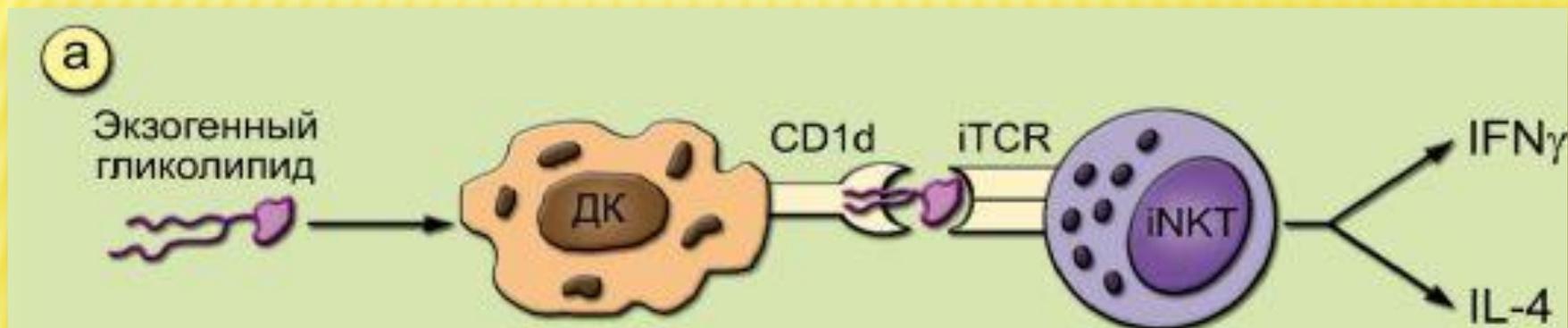
АКТИВАЦИЯ НКТ-КЛЕТОК

- захват дк или макрофагами (вероятно, с помощью пиноцитоза) экзогенных микробных гликолипидов

↓
молекула CD1d ДК представляет этот гликолипид iTCR НКТ-клеткам

↓
активация и синтез iНКТ-клетками ТЫ- и Тп2-цитокинов

Презентация αGalCer В-клетками индуцирует у iНКТ-клеток образование только IL-4.



НОРМАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ НКТ-КЛЕТОК

- От 3 до 8%
- Клетки, одновременно несущие CD3 и CD16/CD56, рассматриваются как разновидность Т-лимфоцитов с активностью неспецифических киллеров (НКТ-клетки).
- На их поверхности представлена мембранная молекула CD56 – изоформа адгезивной молекулы из семейства молекул адгезии клеток нервной системы (NCAM - neural cell adhesion molecule) из суперсемейства иммуноглобулинов.

- Они способны лизировать определенные клетки-мишени без предварительного контакта и развития реакции типа иммунного ответа.
- 7-14лет: $13,21 \pm 2,71\%$; $0,34 \pm 0,03 * 10^9/\text{л}$
- Взрослые: $15 \pm 2\%$
- Интервал колебаний: 5-25%
- Число клеток в 1 мкл: 380 ± 33
- Интервал колебаний: 100 ± 650

ИЗМЕНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА НКТ-КЛЕТОК ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЯХ

- В настоящее время накоплено немного данных об изменении численности НКТ клеток в периферической крови при различных патологиях. Снижение количества НКТ в периферической крови может наблюдаться при различных органоспецифических и системных аутоиммунных процессах, таких как инсулинозависимый сахарный диабет, системная красная волчанка, рассеянный склероз, в острый период ревматической полимиалгии. При введении пациентам терапевтических доз гранулоцитарного колониестимулирующего фактора так же можно наблюдать снижение относительного количества НКТ-клеток за счет увеличения количества CD3+ клеток, но абсолютное количество НКТ при этом существенно не изменяется. Часто изменение численности НКТ-клеток можно обнаружить непосредственно в очаге заболевания. Так, Kita et al., 2002 показали, что при первичном биллиарном циррозе количество НКТ-клеток повышалось у пациентов в печени, но содержание этих клеток в периферической крови не менялось. При неврологической форме болезни Бехчета количество ТНК в периферической крови снижается параллельно с повышением содержания клеток этого фенотипа в ликворе.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ

- <http://immunology-allergy.org/pages/cells/nktcells.php>
- <http://www.eurolab.ua/services/245>
- <http://forums.epstein-barr-virus.ru/threads/301/>
- Электронное издание на основе: Иммунология. Атлас: учебное пособие. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. 2011. - 624 с.